

(54) METHOD OF PRODUCING TABLET

(11) JP-B-46-21471

(43) Notification Date: June 17, 1971

(19) JP

(21) Appln. No. 43-41846

(22) Filing Date: June 17, 1968

(71) Applicant: A.E. Staley Manufacturing Company

(72) Inventor: Roland William Philip Short and another

[Page 1, left column, lines 23-32]

The present invention is directed to a compressed tablet, in particular, a compressed tablet comprising a starch binder and a disintegrating agent.

Specifically, the present invention is directed to a method for producing a tablet comprising:

blending sufficiently a particulate material comprising an active component which can provide the tablet with an effectiveness and a powdery binder for the active component which can compress to the tablet directly and give the tablet a formulation of free fluidity that has a dry state on the surface; and

compressing the formulation product to the tablet directly.

昭46-21471

⑩特許公報

⑬公告 昭和46年(1971)6月17日

発明の数 1

(全18頁)

1

2

⑭タブレットの製法

⑮特 願 昭43-41846

⑯出 願 昭43(1968)6月17日

優先権主張 ⑰1967年6月16日⑱アメリ  
カ国⑲646496

⑳発 明 者 ローランド・ウィリアム・フィリ  
ップ・ショート

アメリカ合衆国イリノイ州マコン  
デカター・ウエスト・メイン・ス  
トリート440

同 フランク・バーバンク

アメリカ合衆国イリノイ州マコン  
デカター・ダコタ・ドライブ12

㉑出 願 人 エー・イー・ステリー・マニ  
ファクチュアリング・カンパニー  
アメリカ合衆国イリノイ州デカ  
ター・トウエンティーセカンド・エ  
ンド・エルドラード・ストリート

代 理 人 弁理士 猪股清 外2名

発明の詳細な説明

本発明は圧縮されたタブレット、特にでんぶん  
結合剤-崩壊剤成分を含んでいるような圧縮され  
たタブレットに関するものである。

さらに詳しく言うならば本発明はタブレットに  
有効性を与える活性成分とタブレットに直接圧縮  
可能な表面上乾燥した自由流動性の処方を与える  
活性成分用粉状結合剤を含む粉状物質を十分に混  
合すること、およびこうして得られた処方をタブ  
レットに直接圧縮することから成るタブレットの  
製造方法であつて、上記結合剤が直接圧縮可能な  
コンパクト化された水性媒体中で加速された崩壊  
性をタブレットに与えるでんぶん粉末であり、上  
記のコンパクト化された粉末が表面上乾燥した自  
由流動性の物質であつて、でんぶんは複屈折粒子  
と非複屈折粒子片から成り粒子乃至小片のあるも  
のは集合体を形成し、約4-40重量%の範囲で

冷水に溶解性を示し、その乾燥物質の膨潤力は約  
2.5-12を基準とし、自由密度は約0.5-0.70  
g/mlであり、水分は総重量に対して約9-16  
%であり、粒子の大きさは実質的に40メツシュ  
5 以上であつてもよいが、総重量に対して90%以  
上の粉末が80メツシュ以下で約10-70%の  
固形粉末が270メツシュ以上であつて、約80  
-90%の固形粉末が270メツシュ以下である  
ことを特徴とするのである。

10 製薬製品が処方によつて調剤されているような  
多くの形のもののうちで、群を抜いて今日最も頻  
繁に用いられているのは圧縮タブレット型のもの  
である。包装や取扱いの容易さ、および最も重要  
な施業における投薬量の正確さが医薬用タブレッ  
15 トの使用についての優れた点である。本質的には  
同じ理由から、この圧縮されたタブレットは分配  
する単位としてそのほかの分野においても重要な  
役割りを果している。圧縮タブレットの形状で市  
販されている非医薬物質の例には洗たく用洗剤、  
20 糖果、人工甘味料、魚のえさ、植物生長調整剤、  
殺虫剤、除草剤、および染料のような種々の物質  
が包含される。種々のタブレットの実際の特徴は  
そのタブレットの個々の性質や意図された用途に  
依存して異なっているのだが、一般にもつと重要  
25 な特徴は考えられる3つの面にある。

殆んどどのタブレットは液体媒体中に活性物質を  
正確に分配するのに使用されるように計画されて  
いるので、タブレットの評価には液体媒体中への  
タブレットの崩壊特性という考えも含まれている。  
30 咽喉用ひし形錠剤として用いるように設計されて  
いるようなある種のタブレットは液体媒体中にゆ  
つくりと崩壊してゆかなければならないが、殆ん  
ど大部分の場合においてはタブレットの急速な崩  
壊が望まれる。たとえば、アスピリンのような経  
35 口で摂取し得る鎮痛剤を実施態様とするタブレッ  
トは胃の消化液中で急速に破壊されてその活性成  
分を迅速に器管に与えなければならない。本発明  
は特にこのような比較的急速な崩壊能力を有する

3

タブレットに関するものである。

タブレットの第2および第3の重要な特性は碎け易さとかたさであつて、これらは多少、タブレットのかたさが増すと一般にタブレットの碎け易さが減少するという関係にある。あまりに碎け易いことはタブレットの散粉化やぼろぼろに崩れることが活性成分投薬量を少なくともやや減少させタブレットの外観や消費者の印象を悪くし、そしてあるタブレットのマークの有効性を減少させるような結果となるがゆえに好ましくない。あまりに碎け易いという作用を示すことに加えて、不十分なかたさのタブレットは特にそのタブレットが繰返して機械的衝撃を受けるような輸送に際しては、破損したりかけて落ちるような傾向がある。

したがつて、殆んど大部分の目的、特に医薬としての応用においては、意にかなうような崩壊特性を有するかたくて碎け難いタブレットがタブレット製造における最終目標である。もちろん、色安定性や湿り易くないことのようなこのほかの特性も重要であるが、しかし望ましい型のタブレットの製造という切実な要求が残っている。

食塩、パラジクロロベンゼン、ヘキサメチレンテトラミンのようなある種の物質、およびある種の薬剤は錠剤成型機中でしつかりした、凝集した塊りに乾式で単独に容易に直接圧縮される。しかしながら、大多数の活性成分がタブレットにされるには、結合剤を添加することが必要である。一般にタブレットにされる処方は潤滑剤、崩壊剤、充填剤および着色剤のような添加成分をも含有している。この「結合試薬」"binding agent"、「結合剤」"binder"、および「充填剤」"filler" という語は特に説明を要しない。崩壊剤(disintegrant)とはタブレットが適当な液体の環境下におかれた時にタブレットの物理的な本来の姿の破壊を促進するような試剤である。タブレット化する際に用いられる典型的崩壊剤は粒状でんぷんである。

与えられた物質は結合、充填、および崩壊促進のおのおの単純機能の1つ以上を遂行してもよい。活性成分以外の、本発明の改良された圧縮タブレットを提供するのに用いられる基本的成分は2元機能物質のようなものであつて、ここにおいて「結合剤-崩壊剤」"binder-disintegrant"と称することとする。

一般に、錠剤成型機中に用いられる適当な混合

4

物の製造には3種の方法が知られている。錠剤成型機供給材料の製造用に通常用いられる2つの方法においては、おのおの方法の最終目標は自由に流動する粒状の形状に供給材料を製造することである。その1つの技術には乾式粒状化法が、他の一方には湿式粒状化法が含まれる。乾式粒状化は「スラツギング」"slugging"もしくは「二段圧縮」"double compression"と称される。このスラツギング技術によれば、最初に準備された活性成分、充填剤、結合剤、およびその他のものの粉状混合物を乾式圧縮成型によつて大きなタブレットもしくはスラグ(slug)に成形する。次いでこのスラグを錠剤成型機への供給物として用いるのに適したあらかじめ定められた寸法の粒状物に粉碎する。この方法は高価である。そしてさらに、この技術では常に適当なタブレットを提供することにならない。

湿式粒状化技術は錠剤化成分混合物に水もしくはエチレングリコールのような湿潤剤を加えて吸湿した塊を造ること、その湿つた塊を炉で乾燥し、そしてその乾燥した塊を錠剤成型機に用いるのに適している粒状物に粉碎することを包含している。この湿式粒状化法もまた望ましくない時間の消費をし、そして高価でもある。さらに、この方法はそのタブレット成分が湿潤剤に相溶性がないかまたは熱に敏感であるような時には使用し難いという制限がある。

錠剤化処方を製造するのに用いられる第3のそして最も単純な処置は用いられる成分、たとえば活性成分、結合剤、充填剤、崩壊剤、および潤滑剤を十分にそして均一に乾燥配合し、錠剤成型機に適当に供給するのに必要な流動性を示す粉状混合物を提供することを含むものである。この方法においては粒状化工程は除外されるので、この処方ではタブレットに「直接圧縮可能」であるといわれ、このタブレット形成操作は「直接圧縮」タブレット化として引用される。その単純さのゆえに、この処置はあきらかに好ましいものである。しかしながら、今迄に入手可能な成分を用いると、単なる乾式混合によつて得られる成分混合物は適切な流動性を示さず、均一で受け入れられるような特性のタブレットを製造するのに錠剤成型機に直接供給するには適していない。直接圧縮による圧縮されたタブレットの製造の採用における制限は主として適当で安価な直接圧縮結合剤が入手

5

し難いことによる。これら結合特性に適合した資格を有する物質のうち、さらに殆んどものは満足すべき総括特性を特徴とするようなものではない。たとえば、現在直接圧縮法によるタブレット結合用に最も広く用いられている物質、噴霧乾燥された乳糖は熟成に際し褐色に着色する傾向があるので多くの用途に受け入れられない。それゆえ、タブレット製造業者の大部分は湿式および乾式の粒状化法のようなそれ以外の技術にたよるほかに、急速に崩壊し、破損やぼろぼろ崩れることに抵抗性があり、そしてその他の点でも満足すべきような直接圧縮によるタブレット製造用として用いることのできる改良された物質の研究が続けられている。

したがって、本発明の目的は崩壊剤としても機能を果すような特徴を有する圧縮されたタブレット製造用の改良された結合剤を提供することである。

コンパクト化されたでんぶんは既知の種類の物質を構成している。このものは少なくとも粒子の幾分かのひづみと破碎とを生ぜしめそしてそのようにして生じた塊の粒子間をくつつけるために水の存在下に粒状でんぶん材料物質に圧力をかけることによつて製造される。このようにして生じたコンパクト化された物質は冷水膨潤特性が異なり、用いられた個々の圧力、温度、一および水分条件とに主として依存して種々の量の冷水可溶物質を含んでいる。通常用いられる特定の技術には同一速度もしくは異なつた速度で動いている回転ロールの間で出発原料でんぶんを強くはさんで通過させること、およびそのでんぶんを押出し操作の工程にかけることが含まれている。いままでこのコンパクト化されたでんぶんは主として醸造工業における「ほこりのない」炭水化物栄養素としておよび鋳物用芯や木炭レンガのような比較的粗く凝集した物質を含む粗成型生成物の製造用結合剤としての利用が見出されていた。

驚いたことに次のようなことが見出された、すなわち今後さらに詳細に記述されるように或種のコンパクト化されたでんぶん粉末は活性成分および充填剤や潤滑剤のような通常の錠剤化助剤とともに乾燥混合され、通常の錠剤化装置中で直接タブレットに圧縮されることのできる活性成分含有処方製造することが可能な特徴を有しているということが発見された。それゆえ本発明は錠剤

6

化操作が著じるしく簡略化され、そしていままで利用し得る殆んど大部分の錠剤化操作を特性づけている厄介で時間の浪費である予備的粒状化およびスラッシング工程を省くことができるという非常に価値ある方法を提供している。さらに、本発明において用いられるコンパクト化されたでんぶん粉末は都合のよいことに活性成分用の結合剤としての要求と水溶液媒体中でのタブレットの崩壊剤としての要求とを共に満足するような特性で特徴づけられている。その結果、唯一の二重機能を有する結合剤—崩壊剤としてコンパクト化されたでんぶん粉末を用いる本発明の方法によつて満足すべきかたさ、碎け易さ、および崩壊特性を有する適当な直接圧縮タブレットが都合よく製造される、そして複数の成分を適当に混合し投薬量の水準を釣り合わせるという付随した問題とともに結合剤や崩壊剤を別々の成分で加えるといういままで通常求められていた処理がもはや以後は必要でなくなる。さらに、本発明にしたがって直接圧縮タブレットを製造するのに用いられるでんぶん結合剤—崩壊剤成分はすでに入手可能で安価な出発材料、すなわち粒状でんぶんから容易に、安価に得ることができる。このような結合剤—崩壊剤のコンパクト化されたでんぶんの多くの実施態様が殆んど着色のないこと、色安定性、および人体での消耗に対する受容性によつて特色づけられている。それゆえ、本発明は直接圧縮錠剤化用の「万能」成分であるといわれるものを包括し、それによつていままで多大の困難さをともなつてのみ錠剤化された多くの医薬を含む広範囲の活性成分がいまでは直接圧縮によつて容易にそして安価に満足なタブレットに錠剤化されている。

本発明の実施において用いられるコンパクト化されたでんぶん粉末は適当に圧縮された粒状でんぶん原料物質から誘導され、そして冷水で膨潤し比較的高い粗かさ密度 (high loose bulk density) を有しているような表面上乾燥し、自由に流動し、部分的に冷水に可溶な物質である。粉末それ自身は通常の錠剤化装置中で高度のかたさと碎け難さを有する比較的急速に崩壊するプラシーボ (placebo) タブレットに直接圧縮可能である。コンパクト化されたでんぶん粉末の顕微鏡的検査で粒状物と破片の或る集合体がある中に存在しているような複屈折力のある粒子と複屈折力のない粒状破片の混合物の形になつてい

のでんぶん含量が明らかにされる。本発明の圧縮 \* している；  
されたでんぶん粉末は以下のような特性を有 \*

性 質	広い適用範囲	好ましい範囲
冷水溶解度	4~40	6~20
膨 潤 力	2.5~12	3.5~10
粗かさ密度、g/ml ブラシーボタブレット (直接圧縮)特性、	最低0.50	0.55~0.70
か た さ kg	最低 5	最低 8
砕け易さ、重量減%	最大 1.0	最大 0.5
崩壊時間、分 (水中)	最大 30	最大 15

したがって、本発明は乾燥物質基準の重量比で4~40%の冷水溶解性、および膨潤力2.5~12を有するコンパクト化されたでんぶん生成物を提供することである、この生成物は0.5~0.7g/mlの粗かさ密度と全重量基準で9~16%の範囲の含水量を有する表面上乾燥し、自由に流動性の粉末の形状をなして、この粉末は本質的に+40メッシュ物質がなく、全重量基準で粉末の少なくとも90%が-80メッシュサイズであり、10~70%が+270メッシュサイズ、そして30~90%が-270メッシュサイズであるような粒子サイズ分布を有する粉末であり、そしてこの粉末はタブレットに直接圧縮された時に水中に入られると崩壊するような、かたい、砕け難いタブレットを製造する能力を有している。

ここに用いられる際に、「表面上の乾燥」「superficially dry」という語は視覚的および触覚的感覚において乾燥している粉末を示す意図をもっている。「ブラシーボ」

“placebo”タブレットとは圧縮でんぶん粉末のような単に1つの物質のみを直接に圧縮することによって製造されたタブレットである。「冷水溶解度」「cold-water solubility」、「膨潤力」「swelling power」、「かたさ」「hardness」、「砕け易さ」「friability」、「崩壊時間」「disintegration time」、および「粒状でんぶん原料物質」「granular starch raw material」という語は以下のように定義される；

冷水溶解度

下記のような処理によつて測定された時の25℃における水へ溶解するでんぶん乾燥物の重量%：試験されるでんぶん製品1gを高せん断配合機中で25℃において100mlの水に加えそしてこの混合物を2分間1500 r.p.m で混合する。そのようにして生じた試料を次いで250mlの丸底遠心分離管に移し、2000 r.p.mで15分間遠心分離する。この遠心分離した透明液25mlをタールを塗つたアルミニウム皿に移し、蒸気浴上で乾燥するように蒸発させる。次いでこの皿を110℃で一定重量にまで乾燥する。皿中の乾燥物質の重量を400倍し、最初の試料の乾燥物重量で割つたものがでんぶん物質の冷水溶解度である。この試験によつて、通常入手し得る粒状でんぶんは本質的には冷水不溶性であり、通常重量比で約2%以下の冷水溶解物を含み、未変性でんぶんの場合には約1%以下である。

膨潤力

炭水化物化学における方法(Methods in Carbohydrate Chemistry) 第4版 106ページ(1964)にSchochが記述している処理によつて決定されるような冷水中でのでんぶんの膨潤能力の尺度。参考として、コンパクト化されていない粒状でんぶんは通常約2程度の膨潤力を有している。

かたさ

タブレットの強度の尺度(10個もしくはそれ以上のタブレットの平均)およびその物理的完全性(physical integrity)の状態を残す能力の尺度で、kgの語で示され、オハイオ州ク

リーブランドのストロングーコッブアーナー社の (Strong-Cobb-Arner) B型タブレットかたさ試験機を用いて通常の処置によつて決定されて、タブレット(試験機中の端上に置かれたタブレット)の破碎時に示された圧力ゲージの読みを得て、これを実際の圧力に変換するため0.78の係数で示されたかたさ値を倍率することを得られる。たとえば、満足な活性成分含有タブレットは一般にこの試験において少なくとも約4 kgのかたさを有している。

#### 砕け易さ

タブレットが粉くづになつたり小さな粉末になる傾向の尺度(10個もしくはそれ以上のタブレットの平均)で、Journal of the American Pharmaceutical AssociationのScientific Edition、45巻114~116ページ(1956)に記載されたRoche試験によつて決定されるもので減重量百分率で示される。参考として、一般に約1.0%以下の重量減しか示さない活性成分含有タブレットは受け入れられる砕け易さを有しているものと考えられる。

#### 崩壊時間

タブレット(6個のタブレットの範囲)が水中で崩壊することが観測された時間で、Pharmacopeia of the United States of America、16版934~936ページ(1960年)に記載された未被覆タブレットについての処置の円板の使用を除外した改良法で測定されている。

#### 粒状でんぶん原料物質

本発明のコンパクト化されたでんぶん粉末の製造においてコンパクト化された出発原料でんぶん。この出発原料でんぶんは適当に植物の根、茎もしくは果実から誘導されたいかなる粒状でんぶんでもよい。でんぶん生成源の特定例にはとうもろこし、米、小麦、じゃがいも、タピオカ、およびくず粉が含まれる。この出発でんぶん原料物質は未変性、変性、誘導物、もしくは架橋物であつてよい。未変性でんぶんの例は連続した洗滌、乾燥、ふるい分け、漂白、および殺菌、もしくはそれらのいずれかを用いるかもしくは用いることなしに、繊維、グルテン、およびその他のタンパク性不純物を除去することによつて天然でんぶんより普通に製造された粒状でんぶんである。変性され

た粒状でんぶんにはゲル化温度以下で鉍酸(たとえば塩酸)もしくは酸化剤(たとえば次亜塩素酸アルカリ塩)とともに未変性でんぶんの水スラリーを加熱することによつて造られる可溶性でんぶん(thin-boiling starch)を含んでいる。誘導粒状でんぶんはでんぶんエステル、たとえばでんぶんアセテートおよびでんぶんプロピオネート、およびでんぶんエーテル、たとえばヒドロキシエチルエーテル、カルボキシメチルエーテル、およびシアノエチルエーテルでんぶんを包含し、粒状構造を保持しながら未変性もしくは変性された粒状でんぶんから製造されたものである。粒状架橋でんぶんは未変性、変性、もしくは誘導粒状でんぶんを多官能性反応体、たとえば亜リン酸オキシクロライドまたはエピクロロヒドリン、と反応させることによつて造られたゲル化されていないでんぶん生成物を包含している。

本発明で用いられるコンパクト化されたでんぶん粉末の自由に流動する特性(free-flowing property)は次のような任意的試験を行つて粉末のその能力として表示されている。：すなわち、試験される粉末試料を24/40の標準テーバーのガラス粉末ロート中に注ぎ込む、そしてそのロートの先端を水平な、乾燥した、滑らかな紙の表面の上1インチのところに基準通りに吊す。下の紙の表面上に形成された粉末の円錐がロートの先端に達してロートが閉塞するまでロートを通して粉末を注ぐ。直角に切つた直径に沿つてロート先端から4つの半径測定を行いその値を平均して円錐基部の平均半径を決定する。円錐の高さ(1インチ)と円錐基部の平均半径とから粉末円錐の傾斜した面と水平面とによつてできる角、ここでは「息角」"angle of repose"とする、がよく知られている三角法の原理、すなわち息角の正接を計算することによつて決定される。ここで用いられているような言葉の意味における自由に流動をしないような粉末はこの試験で約40度以上の息角を示す。さらに好ましい自由に流動する特性は約20~35度の範囲の息角を形成するようなコンパクト化されたでんぶん粉末によつて示される。

必要とする出発原料物質の入手し易さおよび安い価格とのために、コーンスターチ、特に未変性コーンスターチから誘導されたコンパクト化されたでんぶん粉末が本発明において使用するために好

11

ましい結合剤—崩壊剤成分を構成している。さらに、このようなでんぷん原材料は貯蔵時および最終のタブレット中において優れた着色安定性を示すような結合剤—崩壊剤成分を提供する。これらの優れた総括特性のゆえに、特別好ましい結合剤—崩壊剤成分は表面上乾燥しており、約6~15%の冷水溶解度と約5~8の膨潤力とで特徴づけられるような上に記載した型の自由に流動する粉末であり、そして漂白された天然コーンスターチ、たとえば次亜塩素酸塩漂白天然コーンスターチの誘導体であるようなものである。

本発明において用いられるでんぷん結合剤—崩壊剤成分はコンパクト化されたでんぷんの粉末製造に從來から用いられており、一般に水の存在下にでんぷん出発原料を固めること、そのようにして出来たコンパクト化された物質を粉末に砕くこと、および望ましい粒子サイズ部分にその粉末状中間体を分別することを含んでいるような同じ基本的工程によつて粒状でんぷん出発原料から製造される。

このコンパクト化工程はこの目的のために通常用いられるいかなる從來からの装置でも適当に行なわれる。前述したように、最も一般に用いられる装置には差動ロール製粉機、並流 (concurrent) ロール製粉機および押出機が包含されている。粒状供給でんぷんの含水率および堅く固める間にでんぷんが達する温度は適当に変性されたコンパクトを達成するのに重要な変数である。本発明において使用するのに適しているコンパクト化されたでんぷんを製造するのに、温度は用いられる個々のでんぷんのゲル化温度以下に制限されるべきである。より高い温度では粉末にされた時に過剰にゲル化されそして弱い崩壊特性を持つような粉末を生ずるコンパクトを与える。コンパクト化の最適条件は一般に20~50℃の範囲内の温度を含んでいる。

供給される粒状でんぷんの含水量は供給される粒状でんぷんの特性がコンパクト化処理において必要な程度に変えられるような範囲にあらねばならない。与えられたでんぷんおよび与えられたコンパクト化装置に対して、含水率についての制限はコンパクト化が出発原料でんぷんの特性を充分に変化させる程に供給されるでんぷんがあまりにも乾燥しすぎるかもしくはあまりにも湿り過ぎているかのいつれかの時である。しかしながら、与

12

えられたでんぷんおよびコンパクト化装置に対して、操業し得るそして最適の含水量範囲は既知のそしてこれ以後に記載される方法で容易に決定できる、すなわち、供給でんぷん含水率を変化させ、冷水溶解度およびでんぷんの膨潤力についての影響についての達成されたでんぷん変性の程度を記述することである。一般原則として、最も普通のでんぷんコンパクト化装置においては、必要な量のコンパクト化を得るためには供給される粒状でんぷん中にでんぷん全重量の約20~50%の範囲の含水量が用いられる。この範囲内における低い水分水準、たとえば約20~30%では一般に差動ロール製粉機のようなロール型コンパクト化装置を用いるのが適している。一方この範囲内の高い水分含量では、たとえば約30~50%、スクリー内蔵の筒型押出機におけるような限定された空間中で必要な加工を行なう装置で用いる方が適している。通常入手し得る粒状でんぷんは一般に10~12%程度の含水率を有しているの

で、コンパクト化の前に供給される粒状でんぷんに通常水を加えなければならない。

一方、上述したように、本発明における結合剤—崩壊剤として用いられるでんぷんを製造するのに用いられる個々のコンパクト化技術はそれほど厳密なものではなく、個々に用いられるコンパクト化法は差動製粉機の使用を必要としている。この技術の典型的応用においては、重量比で約24~32%の範囲内の調節された含水率を有する供給される粒状でんぷんは3~12ミルの範囲のロール間隙で操作される製粉機を通して供給される。典型的ロール速度は1分当たり約10~20フィートの速度差を用いて1分間当たり35~70フィート (直線) の間で変化する。ロールを通つて循環する水で維持されるロール温度は約10~40℃の間で一般に変化する。一般に出発原料でんぷん特性を充分に変性するためにはロールの1回以上通過が必要であり、4回通過までが普通である。

もう1つの特別に有用なコンパクト形成の間に十分な量の加工を受けさせるのに適しているような回転ベレットミルを用いている。適当なコンパクト化を達成する典型的ベレット操作の例は重量比で約20~30%の含水率にある出発原料粒状でんぷんが125~150 r.p.m. で回転するミルで時間当たり900~1000ポンドの供給速度でベレットを造り出すような直径3/16イン



13

チ、長さ1½インチのダイスを有するベレットミルを用いるものである。ベレットミルを用いる利点は、必要なでんぷん変性を与えるためには通常1回のミルの通過で充分なことおよび他の殆んど

のコンパクト化技術に比較して著しく微細粉が減量して製造されることである。  
次いで必要量のコンパクト化によつて製造された物質を粉碎し、適当な粒子サイズにふるい分けし、そしてこのコンパクトから望ましい粉末の回収の間に含水率が調節される。最適結果を得るために、このコンパクトは粉碎前に乾燥される。この乾燥が粉碎工程において製造される微細粉の比率を減少し、粉碎の間にさらに望ましくないでんぷんへの変換の可能性を防いでいる。乾燥において、コンパクト化された物質の含水率は一般に重量比で約4〜14%に減少する。

粉碎はいかなる粉碎機、製粉機あるいは粉碎装置の組み合わせでも、このコンパクトを自由に流動し直接圧縮し得る粉末に砕くのに適したものであれば適当に行つてよい。さらに適当しているタブレット結合剤-崩壊剤粉末は比較的微細粉のものであることが見出された。この粉碎工程においては、それゆゑこのコンパクトにされたでんぷんはその総重量の少なくとも約30%が-270メツシュの物質であるような粉末に粉碎される。ここで用いられる「メツシュ」という語はU.S. Standard Sieve Series, A.S.T.M. Specificationによるものである。微細粉の比率があまりにも大きくなりすぎるとかえつて最適のタブレット化に向かなくなるので、一般に-270メツシュの物質が重量比で約90%以下であるような粉末を与えるように粉碎を制御することが好ましい。その粉末から得られるタブレットの特性および錠剤成型機操作への適応性の面から、粉碎工程において得られる、一層好ましい粉末は-270メツシュの物質が重量比で約45〜75%になるように粉碎されたものである。用いるのに適した特定の粉碎には最初にコンパクトを-10メツシュにまで粉碎し、次いですべてが+100メツシュ物質になるように繰り返せる製粉機中で完全に粉碎するという工程を含んでいる。

コンパクトにされたでんぷん粉末の含水率はその物質の結合剤-崩壊剤特性へ影響を与えている。含水率があまりにも低すぎたりもしくは高すぎたりすると形成された最終タブレットの特性を悪く

14

する。一般に粉末全重量の9〜約16%の範囲の含水率が適当であるがさらに良い結果は重量比で約11〜13%の範囲内の含水率のもので得られる、したがつて、粉碎に続いて、その粉碎された粉末の含水率を、もし必要ならば乾燥もしくは水の添加によつて、調節することが好ましい。

すでに述べたように、使用するのに好ましい結合剤-崩壊剤でんぷん粉末は粗い粒子を低い比率でしか含んでいない。一般に、この粉末は+80メツシュの物質を重量比で約10%以下しか含んでいないことが望ましい。さらに好ましい粉末は+40メツシュ物質がなく、40〜80メツシュの物質を約5%以下しか含まないようなものである。それゆゑ、好ましい材料としては-40メツシュにふるい分けし、実際の使用前に-80メツシュにふるい分けるのがさらに好ましい。給湿工程は粉末中の+80メツシュ物質の量を増加させるので、もし粉碎工程から出た粉末をその含水率調節のために給湿するならば、特にふるい分けをすることが望ましい。大きな寸法の物質は望んでいる細かい粒子サイズの物質に粉碎することができる。

本発明において用いるのに適している典型的コンパクト化-でんぷん粉末は以下のような粒子サイズ分布で特徴づけられる：

粒 子 サ イ ズ	粉末の比率、 全重量%
48〜80メツシュ	0〜5
80〜200 "	5〜30
200〜270	10〜40
270メツシュ通過	45〜75

本発明によるタブレットの好ましい製造においては、表面上の乾燥とタブレットへ直接圧縮できる自由流動性処方とを与えるために必要な比率の量で上記のコンパクト化でんぷん粉末の1つもしくはそれ以上を適当な乾式配合技術で活性物質成分と充分に混合し、次いでこの処方を直接圧縮でタブレット化する。

本発明によつてタブレット製造に用いられるように企画された活性成分はタブレットに直接圧縮し得る処方において上述のコンパクト化-でんぷん粉末と融和するすべての活性成分から成つてい

る。本発明は特に粉末の医薬用活性成分を含むタ



15

プレットを製造するのに用いるのが適している。本発明によつてタブレット化されるのが有利な医薬用活性成分の特定の例はアスコルビン酸、P-アミノサリチル酸ナトリウム、フェナセチン、およびN-アセチル-P-アミノフェノール、それ

5 いままでは一般にタブレット化するのが困難であつたようなすべての物質を含んでいる。しかしながら活性成分の個々の性質は厳密なものではなく、コンパクト化でんぶん粉末と直接圧縮し得る混合物を形成する非医薬用活性物質、たとえば粉状洗淨剤、染料、殺虫殺菌剤、および食物などもまた用いられる。

本技術にしたがつてタブレットを製造する際に用いられる活性物質成分の量は、とりわけ、活性物質の性質と比適合性 (relative compatibility)、およびそのタブレットに望まれる最終用途に依存する。そしてこの最終用途が最終タブレットのかたさ、砕け易さ、および崩壊性もしくはそれらのいづれかについての耐えられるべき特性を指示することになつている。最終タブレットにおいて要求される最低のそして好ましい特徴を与えるために、個々の活性成分についてその活性成分と結合剤-崩壊剤の重量比についての耐えられる限界はタブレットの活性成分含量を連続的に増加するという既知の技術によつて容易に決定される。一般に、受け入れられる活性物質含有

15 タブレットは少なくとも約4kgのかたさ、好ましくは約5kg以上のかたさ、および約1.0%以下、好ましくは約0.5%以下の重量減に相当する砕け易さを示すようなものである。適当な砕け易さを有するタブレットに対して、一般により低度のかたさはまだ耐えられることができる。

最終タブレットの型と意図された用途如何によつて、崩壊性の要求度は幅広い範囲にわたつて変化する。本発明の独特の特徴は活性成分の広い範囲のものがタブレットにされて一般には水性媒体中で30分以下、さらに通常は15分以下、そして約0.5~1.0分という範囲内の崩壊時間を示すようなタブレットを提供することである。すでに記述されたように、本方法によつて製造されたタブレットの速かな崩壊速度は優れた結合試剤としてのみならず同様にまたタブレット崩壊を促進する試剤としての機能に対してのこのコンパクト化

20 でんぶん粉末の有利な特性に由来するものである。一般に、本発明において製造されたタブレッ

16

トの特定の実施態様は乾燥物質基準で活性成分を重量比で約5~90%含有している。結合剤-崩壊剤コンパクト化されたでんぶん粉末の使用によつて、それ自身が非圧縮性もしくは難圧縮性であつて、指定された医薬品によつてそれが例証されている多くの粉状活性成分さえもタブレット乾燥物質重量を基準にして約20~50%およびそれ

25 以上の活性成分を含有している適当なタブレットに成型されるということが本発明の附加的特徴である。

タブレット化潤滑剤、充填剤、くつつき防止剤、および発色試剤のような直接圧縮によつて特定のタブレットを製造するのに一般に用いられる補薬が本発明において形成された圧縮性処方中に適当

30 に効果的な量で混ぜられている。タルク、ステアリン酸マグネシウム、もしくはステアリン酸のような潤滑剤は用いられる時には一般に重量比で全タブレット化処方の約10%までの範囲の量で加えられる。コロイド状シリカは典型的くつつき防止剤もしくはいわゆる「グライダント」

35 "glidant"を構成している。処方中に混合される際にコロイド状シリカのようなグライダントは通常処方全重量の約2%までの範囲の量で加えられる。用いられるところでは補足結合剤もしくは崩壊剤としての機能もある充填剤はタブレット化処方の直接圧縮特性を不必要に減少させるような量で加えられるべきではない。

本発明において用いられるコンパクトにされたでんぶん粉末は結合剤-崩壊剤の二重の要望を満足することのできるものであるが、すでにのべられたように、本発明は乳糖のようなその他の直接圧縮結合剤および天然コーンスターチのような別の崩壊剤もしくはそのいづれか一方の有効量を処方中に混合しているような実施態様をもまた意図

40 している。しかしながら殆んど大部分の場合に、このような附加的結合剤の添加は本発明の結合剤-崩壊剤のコンパクトにされたでんぶん粉末の優れた特性の見地から重要なものではない。この見地において、本発明の表面上乾燥し自由流動性の結合剤-崩壊剤でんぶんが用いられている大部分の結合剤成分となつていること、すなわち用いられたタブレット結合剤の全重量のうち少なくとも50%に相当する量で存在すること、およびさらに好ましくはこの目的のために処方に加えられる

45 唯一の結合剤であること、を実施態様として本発

17

明が主に記載されていることがわかるであろう。いくつかの例においては、補助的崩壊剤の添加が幾分かの改良を提供しているものもある。この1つの例はP-アミノ-サリチル酸ナトリウム2水和物の製造において、従前からの粒状でんぷん崩壊助剤を加えることによつて都合よくタブレットの崩壊速度がさらに加速されている。

さらに望ましいタブレットは処方全重量基準で約5~15%の水分を含有している表面上乾いている処方から製造される。したがつて、必要もしくは望ましい時には処方操作の間に混合物のタブレット化特性を改良するために含水率の適切な調節がなされる。また、成分混合後に、その処方をふるい分けし、活性成分もしくはタブレット化助剤中に導入されたサイズの大きすぎる粒子を取り除き、それによつてタブレット化効率を改善するのが望ましい。この点において、一般にふるい分けによつて+40メッシュ粒子の除去を行なうのが望ましい。

本発明にしたがつて、いかなる従来からのシングルまたはロータリーのタブレット製造装置でもこのタブレット操作において用いられてよい。通常のタブレット化実施における標準として、個々の処方について最適の結果は良好なタブレット加圧操作と調和した最も高い圧力を用いることによつて得られる。

本発明によるタブレット化処方の与えられた1回分(batch)から製造されたタブレットは厚さ、重量および活性成分薬剂量において本質的に均一であり、凹痕や割れ目のないことを示す優れた表面平滑度を有している。本発明にしたがつて造られたタブレットのもう1つの特徴は自由流動性粉末にタブレットを粉砕しそして再びタブレットにすることによつて実際上同じタブレット特性が得られるということである。

上述の記載は直接圧縮によるタブレットの製造に限定されてきたけれども、この記載された自由流動性、直接圧縮性の活性成分およびコンパクト化でんぷん粉末含有の処方、もちろん先ず処方からスラグ(slug)を製造しそのスラグを粒状化して乾燥し錠剤成型機へ供給する物質を造る二重圧縮技術によるかもしくは水のような湿潤剤を処方に加え、この湿つた塊をコンパクト化でんぷん粉末成分がゲル化しないようにして乾燥し、その乾燥物質を錠剤成型機に供給する粒状物に粉

18

砕する湿式粒状化法のいずれによつても圧縮されたタブレットを製造するのに用いることができる。このいずれの方法で製造された圧縮されたタブレットは本質的には直接圧縮によつて製造されたタブレットと同じ特性を有している。しかしながら、直接圧縮タブレット化用に準備された処方の適合性を見地からは、この乾式および湿式の粒状化法は実際的でなく、もし用いるとしても極く稀れに用いられるにすぎないと予想される。

10 本発明を詳細に記述してきたが、以下の実施例で本発明の特定の実施態様を示す。

#### 実施例 I

本実施例は未変性 コーンスターチから適当なタブレット結合剤-崩壊剤でんぷんの製造および直接圧縮によるタブレットの製造におけるこの結合剤-崩壊剤でんぷんの利用を示すものである。

第1表に記載されたような特性を有する粉砕された次亜塩素酸塩漂白の天然コーンスターチ(でんぷんA)の3つの試料を3つの異なつた技術によつてコンパクト化されたでんぷん粉末に変換させた。用いられた技術は次の通りである：

#### 技術1(ベレット化)

次亜塩素酸塩漂白天然コーンスターチの1試料を重量比で24~25%の含水率に与湿し、直径3/16インチ、長さ1-1/2インチのダイス型を有し約180 r.p.mで操業されるCalifornia Process Series OM-FB Master ベレットミルで約960ポンド/時間の速度でこの湿つたでんぷんをベレットにした。そのようにして得たベレット(1/2インチ長さ)を水分が重量比で7.4%になるまでロータリー乾燥機中で乾燥させる。この乾燥ベレットをModel DS-6 Series 1606ステンレス Fitzmill 粉砕機中で-10メッシュに粉砕し、さらにこの-10メッシュ物質を1000 r.p.mでの分級器(Classifier)と100%への屑の戻しのついた、3500 r.p.m操業のModel PC 20 Strong-Scott pulvocron粉砕機中で-100メッシュに粉砕する。このようにして生成した粉末を水平リボンブレンダー中で重量比1.5~12.5%の水分量に再び湿度を与える、そしてこの給湿された物質を-40メッシュにふるい分ける。結果として生じたコンパクト化でんぷん粉末(でんぷんAp)の性質を第1表に示す。

## 技術 2 (差動ロール製粉)

粉碎された次亜塩素酸塩漂白天然コーンスターチの 2 番目の試料を重量比で約 25.2% の含水率に給湿した後で、長さ 12 インチ、直径 6 インチのロールを有する EEMCO Laboratory 差動ロールミル中でコンパクト化する。この製粉機は 12 ミルの製粉機間隙 (ミルギャップ) でそれぞれのロールに関して 50 および 70 直線フィート/分のロール速度で操作されている。ロール温度はロールを通して循環している冷却水によって約 23℃ に保たれている。次いでこのロールからストリップされたコンパクト化でんぶんの薄板を製粉機をさらに 3 回通す。このようにして得られたコンパクトを重量比で 6~9% の含水率に乾燥する。この乾燥コンパクトを wiley 製粉機中で先ず第 1 に約 1.0 mm 以下に粉碎し、次いで Raymond ハンマー製粉機中で約 0.5 mm 以下に粉碎する。次いでこの粉碎された物質を水で重量比 11.8% の含水率に再び給湿し、-80 メツシュにふるい分けする。このようにして生じたコンパクト化されたでんぶん粉末 (でんぶん A<sub>DRM</sub>) は第 1 表に記載したような性質を有している。\*

## \*技術 3 (Allis-Chalmers Compactor 中でのコンパクト化)

粉碎された次亜塩素酸塩漂白天然コーンスターチの第 3 番目の試料を重量比で 21.6% の含水率に調節し、直径 24 インチ、長さ 8 インチのロールを有する Allis-Chalmers 社製コンパクター中に供給して処理する。このコンパクターは外界温度においてロールで操業され、ロール間隙 0.05 インチ、ロール速度 2.5 r.p.m. 動力での供給機速度 15 r.p.m. そして最初の軸受圧力 1000 p.s.i.g. である。得られたリボン状のコンパクトを重量比で 7% の水にまで乾燥し、次いで上記技術 2 におけるようにして粉碎する。粉碎された物質を次いで重量比約 12.0% の含水率に調節し、最後に -80 メツシュにふるい分ける。このようにして生じたコンパクト化でんぶん粉末 (でんぶん A<sub>A.C.</sub>) の性質を第 1 表に示す。この第 1 表中でデーターは 3 種類の異なるコンパクト化法でもこれらの性質において本質的に等価であるコンパクト化されたでんぶん粉末をおのおの製造できることを示している。

第 1 表

でんぶん	説 明	含水率 %	冷水溶解度 %	膨 潤 力	粗かさ密度 g/cm <sup>3</sup>	流動能、息角
A	次亜塩素酸塩漂白天然コーンスターチ	10.0	0.2~0.5	1.9~2.1	0.52~0.56	44~45
A <sub>P</sub>	ベレットにされたでんぶん A	12.4	9.2	6.6	0.57	33
A <sub>DRM</sub>	差動ロールで製粉されたでんぶん A	11.8	13.1	6.8	0.60	31
A <sub>A.C.</sub>	ロールミルでコンパクト化されたでんぶん A	12.0	11.6	7.2	0.59	31

このようにして生じたコンパクト化されたでんぶん粉末を別々に粉末に調製されたアスコルビン酸、フェナセチン、P-アミノ-サリチル酸ナトリウム塩 2 水和物 (NaPAS) および N-アセチル-P-アミノフェノール (APAP) とともにおのおの 1 つずつ次の第 2 表に示されたような比

40 率で充分に配合し、この処方にタブレット化助剤としてタルクおよびコロイド状シリカ (Cab-o-Sil) もしくはそのいずれか一方を混ぜ合せ、そしてこの混合物を -40 メツシュにふるい分けすることによって表面上乾燥のタブレット化処方

45 調製される。この得られた自由流動性粉末を次い

でミシガン州デトロイトのCherry-Burrell社のColton Divisionで造られたColton 形204の4パンチプレス上で直接タブレットにする。3/8インチ直径標準カッブパンチおよびダイスのセットが用いられ、このプレスは85 r.p.mで操業されて140タブレット/分で製造した。このプレスの設定圧力はタブレット化における「タンブ」「thump」によつて示されるような良好な加圧操作と一致する値におおの1連の作業中に増加させられる。またこのコンパクト化されたでんぶん粉末のおおの試料は同じタブレット化処理を用いてタブレットにされている。得られたタブレットの性質を第2表に示す。

この第2表のデータはこのコンパクト化

\*されたでんぶん粉末がそれ自身タブレットに直接圧縮されることができて、そして唯一の二重機能のある結合剤-崩壊剤成分としてコンパクト化されたでんぶん粉末を用いることでいままですべてのことが困難だつた医薬、すなわちアスコルビン酸、フェナセチン、およびAPAPを比較的高水準で含んでいるような適当なカタさの、砕け易くない、急速な崩壊性のタブレットが都合よく製造され得るということを示している。

10 NaPAS含有タブレットは比較的ゆつくりと崩壊したけれども、これらのタブレットは適当なカタさと砕け易さ特性を有している；すなわち、このコンパクト化されたでんぶんはいままですべてのことが困難であつたこの医薬でさえも

\* 15 充分満足な結合剤となつている。

第 2 表

## 処 方 の 組 成

## タブレット特性

タブレット 番号	でんぶん 結合剤	医 薬	医薬/ 結合剤 重量比 ※	補 薬 処方の重 量 %		含水率 %	平 均 かたさ k g.	平均砕 け易さ 重量減 %	崩壊時間 分
				タルク	コロイド 状シリカ				
1	A <sub>P</sub>	—	0:100	—	—	12.4	13.7	0.08	4.5—5.0
2	"	アスコルビン酸	40:60	7.5	0.0128	7.3	5.9	0.19	1.5
3	"	フェナセチン	35:65	—	0.0092	8.4	5.9	0.44	2.5
4	"	APAP	40:60	6.0	0.0087	7.4	5.7	0.23	1.5
5	"	NaPAS	50:50	7.0	0.0096	13.3	6.4	0.39	70—80
6	A <sub>DRM</sub>	—	0:100	—	—	11.8	14.0	0.12	6.5—7.0
7	"	アスコルビン酸	35:65	5.0	0.0082	7.7	4.5	0.87	2.0—2.5
8	"	フェナセチン	25:75	—	0.0091	9.1	5.4	0.35	4.0
9	"	APAP	25:75	3.0	0.0082	8.4	6.6	0.20	2.5—3.0
10	"	NaPAS	40:60	5.0	0.0082	13.3	5.8	0.51	60—90
11	A <sub>AC</sub>	—	0:100	—	—	12.0	14.7	0.1	9.0—9.5
12	"	アスコルビン酸	30:70	5.0	0.0092	8.2	6.3	0.16	3.0
13	"	フェナセチン	30:70	—	0.0091	8.6	6.7	0.42	3.0—3.5
14	"	APAP	30:70	3.0	0.0093	8.4	7.2	0.43	2.5
15	"	NaPAS	35:65	3.5	0.0076	12.7	6.4	0.31	90—100

※ 結合剤乾燥物質重量を基準として

## 実施例 II

本発明で用いられたコンパクト化されたでんぶん粉末の結合剤-崩壊剤特性とそのほかのコンパクト化されたでんぶんの結合剤-崩壊剤特性とを比較するために、実施例 I の出発原料の漂白天然コーンスターチ（でんぶん A）を出発原料でんぶんの含水率を重量比で約 18% に初めて調節して、そのでんぶんが加工され変性されるのがより少ない程度になるようにすること以外は実施例 I の普通の処置を用いてコンパクト化されたでんぶん粉末に変換する。そのようにして得られたコンパクト化でんぶん粉末は冷水可溶物含量 2.9%、膨潤力 3.0、粗かさ密度  $0.49 \text{ g/m}^3$ 、そして 40 度以上の息角に相当する流動性を有することで特徴づけられる。

この生成コンパクト化でんぶん粉末を実施例 I の処置を用いることのみでタブレットにする。この得られたタブレットは平均かたさ 3 kg、1.93% の平均重量減に相応する流動特性、および水中で 0.5 ~ 5.5 分の崩壊時間を有する。その粉末の流動性の悪さおよびその粉末から製造されたタブレットの低度のかたさと高度の碎け易さによつて明白なように、この低度の冷水溶解含量粉末は直接圧縮によつて採用され得るようなタブレットを製造するのに二重機能のある結合剤-崩壊剤成分

として単独で用いるには適当でない。

## 実施例 III

本実施例は酸化されたコーンスターチから適当なタブレット結合剤-崩壊剤でんぶんを製造することおよび直接圧縮によるタブレットの製造においてその生成した結合剤-崩壊剤でんぶんを使用することを示している。

粉碎され、次亜塩素酸アルカリで酸化されたコーンスターチ（でんぶん B）の 2 つの試料を実施例 I の技術 2 および 8 を用いてコンパクト化でんぶん粉末に変換する。しかしながら、技術 2 を用いる際に供給でんぶんは重量比で 81.0% の含水率を有しそしてロール温度は  $31^\circ\text{C}$  に保つた、技術 3 を用いるに際して、供給でんぶんは重量比で 27.1% の含水率を有し、ロール間隙は 0.02 インチに、そして動力供給機速度は 5 r.p.m. であつた。このようにして得たコンパクト化されたでんぶん粉末（でんぶん B<sub>DRM</sub> およびでんぶん B<sub>AO</sub>）の特性を次の第 3 表に示す。実施例 I の処理を用いるに際し、タブレットは或種の医薬とタブレット化助剤とを別々に各粉末を十分に混合して製造された処方とコンパクト化されたでんぶん粉末のみとのおのおのから成型された。タブレットの組成とその特性を次の第 4 表に示す。

## 第 3 表

## でんぶんの性質

実施例 番 号	でんぶん	説 明	含水率 %	冷水溶 解度、%	膨潤力	粗かさ密度 g/ml	流動性、 息角
Ⅲ	B	酸化されたコーン スターチ	11.8	1.3	2.1	—	—
	B <sub>DRM</sub>	差動ロールで製粉さ れたでんぶんB	11.7	10.2	3.6	0.56	34
	B <sub>AO</sub>	ロールで製粉された でんぶんB	12.3	33.6	7.1	0.63	27
Ⅳ	C	天然コーンスターチ	11.1	0.3	1.9	—	36
	C <sub>DRM</sub>	差動ロールで製粉さ れたでんぶんC	11.9	6.9	4.8	0.59	28
Ⅴ	D	天然高アミロースで んぶん	10.9	0.4	2.6	—	29
	D <sub>DRM</sub>	差動ロールで製粉さ れたでんぶんD	11.9	4.0	3.9	0.53	31
Ⅵ	E	酸変性コーンスター チ	10.9	1.1	2.3	—	38
	E <sub>DRM</sub>	差動ロールで製粉さ れたでんぶんE	12.0	17.7	4.0	0.63	31
Ⅶ	F	誘導されたコーンス ターチ	10.9	0.8	2.1	—	45
	F <sub>DRM</sub>	差動ロールで製粉さ れたでんぶんF	12.1	31.5	6.5	0.63	34
Ⅷ	G	架橋されたでんぶん	10.7	1.9	2.3	—	28
	G <sub>DRM</sub>	差動ロールで製粉さ れたでんぶんG	11.9	21.1	7.0	0.60	29
Ⅸ	H	天然じゃがいもでん ぶん	13.9	0.6	2.2	—	31
	H <sub>DRM</sub>	差動ロールで製粉さ れたでんぶんH	12.1	21.0	2.5	0.59	32

27

28

第 4 表

タブレット		処方 の 組 成				タブレットの特性			
実施例	番号	でんぶん 結合剤	医 薬	医薬/結合剤 重量比 ※	補薬、処方全重量%	含水率 %	平均 かたさ kg	平均 け易さ 重量減 %	崩壊時間 分
III	18	B <sub>DRM</sub>	—	0:100	—	11.7	14.0	0.12	6.5—7.0
	19	"	フェナセチン	40:60	—	7.4	5.4	0.43	3.5
	20	"	アスコルビン酸	40:60	5.0	7.0	5.0	0.16	3.0
	21	"	NaPAS	40:60	5.0	12.8	8.4	0.34	4.5—6.0
	22	"	APAP	35:65	3.0	7.7	7.8	0.18	3.5—4.0
	23	B <sub>AG</sub>	—	0:100	—	12.3	10.8	0.09	15.0
IV	24	"	フェナセチン	25:75	—	8.3	4.6	0.41	5.0—6.0
	25	C <sub>DRM</sub>	—	0:100	—	11.9	14.3	0.10	5.0—6.5
	26	"	フェナセチン	40:60	—	7.7	7.7	0.38	3.0—4.0
	27	"	アスコルビン酸	40:60	5.0	7.1	6.0	0.31	5.5—6.0
	28	"	NaPAS	50:50	5.0	13.3	6.7	0.28	7.0—8.0
	29	"	APAP	35:65	3.0	7.7	8.4	0.14	3.5—4.0
V	30	D <sub>DRM</sub>	—	0:100	—	11.9	13.3	0.05	3.5—4.0
	31	"	フェナセチン	35:65	—	7.9	7.1	0.34	2.5
	32	"	アスコルビン酸	45:55	6.0	6.4	5.4	0.31	3.0—3.5
	33	"	NaPAS	50:50	5.0	13.3	7.5	0.28	7.5—8.5
	34	"	APAP	35:65	3.0	7.7	7.7	0.25	2.0—2.5
	35	B <sub>DRM</sub>	—	0:100	—	12.0	9.5	0.11	4.0
VI	36	F <sub>DRM</sub>	—	0:100	—	12.1	9.8	0.05	9.5—10.5
	37	G <sub>DRM</sub>	—	0:100	—	11.9	9.5	0.11	4.0
	38	H <sub>DRM</sub>	—	0:100	—	12.1	10.1	0.12	29.0

※ 結合剤乾燥重量基準



## 実施例 IV

本実施例は天然コーンスターチから適当なタブレット結合剤-崩壊剤でんぷんを製造することおよびタブレット製造においてその結合剤-崩壊剤でんぷんを使用することを示している。

天然コーンスターチ(でんぷんC)はでんぷんが重量比で28.6%の水分率を与えられそしてロール温度が10℃で用いられること以外は実施例Iの技術2(差動ロール製粉)を用いてコンパクト化されたでんぷん粉末に変換される。この出発原料でんぷんおよび生成したコンパクト化粉末でんぷん(でんぷんC<sub>DRM</sub>)の性質は第3表に示してある。前記実施例の処理におけるように、コンパクト化されたでんぷん粉末は単独でタブレット化され、そして種々の医薬およびタブレット化助剤とともに充分混合されてタブレット化される処方を提供する。得られたタブレットの組成および性質は第4表に示されている。

## 実施例 V

本実施例は天然の高アミロースでんぷんからタブレット結合剤-崩壊剤でんぷんの製造およびタブレット製造におけるその結合剤-崩壊剤でんぷんの使用を説明する。

実施例Iの技術2(差動ロール製粉)の処理を用いて、天然高アミロースでんぷん(通常「アミロメーゼ」"Amylomaze"として知られているものででんぷんDで示す)をコンパクト化されたでんぷん粉末に変換するのだが、供給でんぷんの含水率27.6%ということとロール温度10℃の使用というところが異なる。出発原料でんぷんおよび生成したコンパクト化されたでんぷん粉末(でんぷんD<sub>DRM</sub>)の性質を第3表に示す。実施例Iの通常のタブレット化処理においてコンパクト化されたでんぷん粉末を用いて製造されたブラシーボおよび医薬含有タブレットの性質を第4表に示す。

## 実施例 VI

本実施例は酸希釈でんぷん原材料から誘導されたタブレット結合剤-崩壊剤でんぷんの製造および使用を説明するものである。

約62ccのアルカリ流動性(alkali fluidity)を有する酸変性でんぷん(でんぷんE)(基礎としてでんぷん10g、77°Fで0.375N水酸化ナトリウム)を実施例Iの技術2(差動ロール製粉)を用いてコンパクト化され

たでんぷん粉末に変換するが、この際用いられた供給でんぷん含水率は重量比で28.0~30.5、ロール間隙6ミル、そしてロール温度は23~26℃に保持される。出発原料の粒状でんぷんおよび

5 得られたコンパクト化でんぷん粉末(でんぷんE<sub>DRM</sub>)の性質の比較は第3表に示してある。実施例Iのタブレット化処理に続いて、ブラシーボタブレット(医薬なし)がコンパクト化されたでんぷん粉末だけを用いて製造される。得られた

10 タブレット特性は第4表に示されている。生成したコンパクト化でんぷん粉末は前記の実施例におけるように直接圧縮によつて採用され得る医薬含有タブレットを製造するのに用いる適当な結合剤-崩壊剤成分であることがこれらの試験

## 実施例 VII

本実施例は誘導された粒状でんぷん原料から得られたタブレット結合剤-崩壊剤でんぷんの製造および使用を説明するものである。

20 約2.5%アセチル基を含んでいる粒状誘導されたコーンスターチ(でんぷんF)を実施例Iの技術2(差動ロール製粉)を用いてコンパクト化されたでんぷん粉末に変換するが、この際供給でんぷんの含水率は28.3~31重量%、12ミルの

25 ロール間隙を用い、そしてロール温度は23~24℃に保たれるようにする。出発原料でんぷんおよび生成したコンパクト化でんぷん粉末(でんぷんF<sub>DRM</sub>)の性質は第3表に示した。実施例Iのタブレット化処理を使用する際に、ブラシーボ

## 実施例 VIII

本実施例は架橋した粒状でんぷん原材料から得られたタブレット結合剤-崩壊剤でんぷんの製造および使用を説明するものである。

酸希釈でんぷん(acid-thinned starch)のかわりに酸化されたコーンスターチとオキシ塩化リンとの反応によつて得られた粒状架橋

45 コーンスターチ(でんぷんG)を置き換えること

以外は実施例Ⅴの処理を繰り返す。出発原料でんぷんおよび生成したコンパクト化でんぷん粉末（でんぷん G<sub>D</sub> R<sub>M</sub>）の特性は第 3 表に示してある。得られたこのタブレットの特徴は第 4 表に示されている。いままでの実施例におけると同様結合剤—崩壊剤成分として生成コンパクト化でんぷん粉末を用いて、直接圧縮により製造された医薬含有タブレットは上記のこれらタブレットと類似の特徴を有している。

## 实施例 IX

本実施例はじやがいもでんぷんから誘導された  
タブレット結合剤－崩壊剤でんぷんの製造および  
使用を説明するものである。

誘導されたコンスターチの代りに天然じやがいもでんぷん（でんぷんH）を置き換えること以外は実施例Ⅶの処理を繰り返す。出発原料でんぷんと生成コンパクト化でんぷん粉末（でんぷんH<sub>DRM</sub>）との性質の比較を第3表に示し、そのでんぷんから製造されたブラシータブレットの特徴を第4表に示した。直接圧縮によつて上記のように製造されたもののように医薬含有圧縮されたタブレットを調製において結合剤一崩壊剤成分として用いる際には、結果として生じたコンパクト化でんぷん粉末は採用され得るようなタブレットを提供している。

## 实施例 X

本実施例は直接圧縮 によって活性成分タブレットを製造する際に結合剤—崩壊剤でんぷんをコンパクト化されていないでんぷんと組み合わせて用い、そのコンパクト化されていないでんぷんがタブレット中で充填剤および崩壊剤成分として用いられているような本発明の実施態様を説明するものである。

実施例Ⅳにおいて記述したでんぷんD<sup>DRM</sup>（差動ロール製粉天然コーンスターチ）とP-アミノサリチル酸ナトリウム2水和物（NaPAS）および重量比で約10%水分含有の粉碎された漂白天然コーンスターチをでんぷん乾燥物質基準で医薬：コンパクト化でんぷん：コンパクト化されていないでんぷんの重量比が30：60：10であるように充分に混合する。この混合の間にタルクおよびコロイド状シリカ（Cab-o-sil）も全処方の重量比でそれぞれ6.0%および0.0109%の量で加える。重量比で12.1%の水分含量を有するこの生成粉末を実施例Ⅰの処理を用いて直

接にタブレット化する。このようにして生成したタブレットは平均かたさ 8.7 kg、0.24%の平均重量減に相当する砕け易さ、および 20~26 分の崩壊時間で特徴づけられるものである。

## 5 实施例 XI

本実施例は結合剤一崩壊剤でんぷんが直接圧縮によるタブレット製造に用いられ、そのタブレットが非製薬利用の意図であるような本発明の実施態様を説明するものである。

10 結合剤—崩壊剤成分として実施例Ⅰに記載の  
んぶんA（ペレット化された漂白天然コーンスタ  
ーチ）を用い、そして実施例Ⅰのタブレット化処理  
を用いて、水中で急速に崩壊し優れたかたさと砕  
け易さ特性を有するタブレットが次の処方から製  
15 造される：

植物根一生長刺激剤	重量部
<u>タブレット</u>	
でんぶん A <sub>p</sub>	90
1-ナフタレン酢酸	9
コロイド状シリカ (Cab-o-sil)	1
<u>にんにくタブレット</u>	
でんぶん A <sub>p</sub>	28
にんにく粉末(脱水物)	70
コロイド状シリカ (Cab-o-sil)	2

以上詳細に説明したが本発明を要約すれば次の通りである。

- 30 1) 活性成分および活性成分用の粉状の凝集力ある結合剤とから成る圧縮されたタブレットで、この結合剤は水性媒体中でタブレットの崩壊を促進するような普通に表面の乾燥した、自由流動性の、直接に圧縮することのできるコンパクト化されたでんぶん粉末から成っているもの。
- 35 2) コンパクト化されたでんぶん粉末が乾燥物質基準で重量比4～40%の範囲の冷水溶解性、2.5～12の範囲内の膨潤力、および0.50～0.70 g/mlの範囲内の粗かさ密度を有するような前記1)項に記載の圧縮されたタブレット。
- 40 3) コンパクト化されたでんぶん粉末が本質的に+40メツシュ物質を含まず、そして全重量基準で-270メツシュの物質30～90%および水9～16%を含んでいるような前記2)項
- 45

に記載の圧縮されたタブレット。

- 4) コンパクト化されたでんぶん粉末が前記タブレット中の結合剤の全重量の少なくとも50%を構成しているような前記1)~3)項のいずれかに記載の圧縮されたタブレット。
- 5) タブレット中の活性成分の量が乾燥物質重量基準で5~90%の範囲内にあるような前記1)~4)項のいずれかに記載の圧縮されたタブレット。
- 6) コンパクト化されたでんぶん粉末がタブレット中の結合剤の全重量の少なくとも50%を構成し、乾燥物質重量基準で6~20%の範囲内の冷水溶解度および3.5~10の範囲内の膨潤力を有し、そして全重量基準で、-270メッシュである物質を45~75%含んでいるような前記3)項に記載の圧縮されたタブレット。
- 7) コンパクト化されたでんぶんがコンパクト化された粒状コーンスターチ原料物質であるような前記各項のいずれかに記載の圧縮されたタブレット。
- 8) 粒状コーンスターチ原料物質が漂白された天然コーンスターチであり、そしてコンパクト化されたでんぶん粉末が乾燥物質重量基準で6~15%の範囲内の冷水溶解度および5~8の範囲内の膨潤力とを有するような前記7)項に記載の圧縮されたタブレット。
- 9) 實際上実施例に関して記載されたような前記1)項に記載の圧縮されたタブレット。
- 10) 活性成分およびその活性成分用粉末状結合剤とから成る成分の表面上乾燥し自由流動性の混合物から成っているタブレットに直接圧縮することのできる処方で、この結合剤が水性媒体中での加速された崩壊性をそのタブレットに与えているような表面上乾燥し、自由流動性で、直接圧縮可能なコンパクト化されたでんぶん粉末から成っているもの。
- 11) コンパクト化されたでんぶん粉末が乾燥物質重量基準で4~40%の範囲内にある冷水溶解2.5~12の範囲内にある膨潤力、および0.50~0.70 g/mlの範囲内にある粗かさ密度を有しているような前記10)に記載の処方。
- 12) コンパクト化されたでんぶん粉末が本質的に+40メッシュ物質を含まず、そして全重量基準に関して、-270メッシュである物質30~90%および水9~16%を含んでいるよう

な前項11)に記載の処方。

- 13) コンパクト化されたでんぶん粉末が前記処方中の結合剤の全重量の少なくとも50%を構成しているような前記10)項に記載の処方。
- 14) 処方中の活性成分の量が乾燥物質重量基準で5~90%の範囲内にあるような前記10)項に記載の処方。
- 15) コンパクト化されたでんぶん粉末が処方中の結合剤の全重量の少なくとも約50%を構成し、乾燥物質重量基準で6~20%の範囲内の冷水溶解性および3.5~10の範囲内の膨潤力を有し、そして全重量基準で-270メッシュである物質45~75%を含んでいるような前記12)項による処方。
- 16) コンパクト化されたでんぶんがコンパクト化粒状コーンスターチ原料物質であるような前記15)項に記載の処方。
- 17) 粒状コーンスターチ原料物質が漂白された天然コーンスターチであり、そしてコンパクト化されたでんぶん粉末が乾燥物質重量基準で6~15%の範囲内の冷水溶解度と5~8の範囲内の膨潤力とを有しているような前項16)に記載の処方。
- 18) 前以つて粒状化することなしに自由流動性処方をタブレットに直接圧縮することの特徴とする特許請求の範囲に記載の方法。
- 19) コンパクト化されたでんぶん粉末が乾燥物質重量基準で4~40%の範囲内にある冷水溶解度、2.5~12の範囲内にある膨潤力および0.50~0.70 g/mlの範囲内の粗かさ密度とを有しているような前項18)に記載の方法。
- 20) コンパクト化されたでんぶん粉末が本質的に+40メッシュ物を含まず、そして全重量基準で-270メッシュである物質を30~90%および水9~16%とを含有しているような前項19)に記載の方法。
- 21) コンパクト化されたでんぶん粉末が処方中の結合剤の全重量の少なくとも50%を構成しているような前記18)項に記載の方法。
- 22) 処方中の活性成分の量が乾燥物質重量基準で5~90%であるような前記18)項に記載の方法。
- 23) コンパクト化されたでんぶん粉末が処方中の結合剤の全重量の少なくとも50%を構成し、乾燥物質重量基準で6~20%の範囲の冷水溶

解性および3.5～1.0の範囲内の膨潤力とを有し、そして全重量基準で-270メツシュの物質を45～75%含有してしよるような前記20)項に記載の方法。

24) コンパクト化されたでんぷんがコンパクト化、5  
粒状コーンスターチ原料物質であるような前項23)に記載の方法。

25) 粒状コーンスターチ原料物質が漂白された天然コーンスターチでありそしてコンパクト化されたでんぷん粉末が乾燥物質重量基準で6～15%の範囲内の冷水溶解性および5～8の範囲内の膨潤力とを有しているような前項24)項に記載の方法。

26) 乾燥物質基準で4～40重量%の冷水溶解度および2.5～1.2の膨潤力とを有するコンパクト化されたでんぷん生成物で、その生成物は0.5～0.7 g/m<sup>2</sup>の粗かさ密度と全重量基準で9～16%の範囲内の含水率とを有する表面上乾燥している自由流動性粉末であり、この粉末は本質的にその粉末が+40メツシュ物質を含まず、20  
全重量基準で粉末の少なくとも90%が-80メツシュサイズであり、10～70%が+270メツシュサイズであり、そして30～90%が-270メツシュであるような粒子サイズ分布を有しており、そしてこの粉末はタブレットに直接圧縮されると、水中に入れると崩壊するかたい、砕け易くないタブレットを製造することのできる能力を有している。

27) 乾燥物質基準で重量比6～20%の冷水溶解性、3.5～1.0の膨潤力とを有し、そして全重量基準で粉末の少なくとも90%が-80メツシュサイズであり、25～55%が+270メツシュサイズであり、そして45～75%が-270メツシュサイズであるような粒子サイズ

分布を有していることを特徴とする前項26)項に記載のコンパクト化されたでんぷん粉末。

28) でんぷんがコーンスターチであるような前項27)項に記載のコンパクト化されたでんぷん粉末。

#### 特許請求の範囲

1 タブレットに有効性を与える活性成分とタブレットに直接圧縮可能な表面上乾燥した自由流動性の処方とを有する活性成分用粉状結合剤を含む粉状物質を十分に混合すること、およびこうして得られた処方をタブレットに直接圧縮することから成るタブレットの製造方法であつて、上記結合剤が直接圧縮可能なコンパクト化された水性媒体中で加速された崩壊性をタブレットに与えるでんぷん粉末であり、上記のコンパクト化された粉末が表面上乾燥した自由流動性の物質であつて、でんぷんは複屈折粒子と非複屈折粒子から成り、粒子乃至小片のあるものは集合体を形成し、約4～40重量%の範囲で冷水に溶解性を示し、その乾燥物質の膨潤力は約2.5～1.2を基準とし、自由密度は約0.5～0.70 g/m<sup>2</sup>であり、水分は総重量に対して約9～16%であり、粒子の大きさは実質的に40メツシュ以上であつてもいいが、総重量に対して90%以上の粉末が80メツシュ以下25  
で約10～70%の固形粉末が270メツシュ以上であつて、約30～90%の固形粉末が270メツシュ以下であることを特徴とするタブレットの製造方法。

#### 引用文献

実際に応用できる薬剤学実験 仙石 不破 塚本  
竹中 昭37.5.10 第193～  
194頁 広川書店発行